

Anexo I

Listado de denominaciones, formas farmacéuticas, dosis de los medicamentos veterinarios, especies animales, vías de administración, solicitantes/titulares de las autorizaciones de comercialización en los Estados miembros

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
Austria	Bayer Austria GmbH, Lerchenfelder Guertel 9-11 1160 Wien Austria	Baytril 100 mg/ml - Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Austria	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovenia	Enrox 100 mg/ml Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos (de engorde, reproductoras de pollos de engorde, de sustitución), pavos
Austria	Pro Zoon Pharma GmbH, Karl Schoenherr Strasse 3 4600 Wels Austria	Enrozid TWS 100 mg/ml Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Bélgica	Bayer SA-NV J.E. Mommaertsiaan 14 1831 Diegem (Machelen) Bélgica	Baytril 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Bélgica	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona España	Enro-K 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Bélgica	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Países Bajos	Enroshort 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Bélgica	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona España	Enroveto 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentrado para solución oral	Oral	Pollos y pavos

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
Bélgica	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovenia	Enroxil 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Bélgica	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) España	Floxamax 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Bélgica	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona España	Quinoflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y conejos
Bélgica	HIPRA LABORATORIOS Avda. La Selva 135, 17170 Amer (Girona) España	Spectron 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Bélgica	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona España	Unisol 100mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Bélgica	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Alemania	Enrotron 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Bulgaria	VET - PARTNERS Ltd. 25 Ivan Asen II Str. 4270 Parvomay Bulgaria	Полистар Енро	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Aves de corral
Bulgaria	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Francia	Квиноекс -10	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
Bulgaria	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Francia	Квинокол орален разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Bulgaria	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, España	Сиваквинол 10% орал	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos de engorde
Bulgaria	Asklep Farma Lyulin 7, bl. 711, mag. 3 Sofia 1324 Bulgaria	Роксацин БГ орален	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos de engorde
Bulgaria	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii Str. Shumen 9700 Bulgaria	Енрофлоксацин 10% разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos de engorde
Bulgaria	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Alemania	Байтрил 10% перорален разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Bulgaria	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona España	Флоксацин 100 mg/ml концентрат за орален разтвор за пилета и пуйки	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Bulgaria	Interchemie Werken De Adelaar BV Metaalweg 8 5804 CG Venray Países Bajos	Интерфлокс орален	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Chipre	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen Alemania	Baytril oral solution 10% for chickens (broilers and breeders) and turkeys	Enrofloxacin	10%	Solución oral	Oral	Pollos (de engorde y reproductoras de pollos de engorde), pavos

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
Chipre	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen Alemania	Baytril oral solution 0.5%	Enrofloxacin	0,5%	Solución oral	Oral	Pollos de engorde, aves de corral de cría, pavos
Chipre	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona España	K-flox 100 mg/ml oral solution for broilers and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y conejos
Chipre	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona España	Floxacin 100 mg concentrated solution for oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
República Checa	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona España	Enro-K 10% (w/v) perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollo (de engorde) y pavo
República Checa	Vétoquinol s.r.o., Zámečnická 411, 288 02 Nymburk República Checa	ENROBIOFLOX 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollo de engorde, terneros no rumiantes y cerdos
República Checa	INTERSIGN Pechačkova 5, 150 00 Prague 5 República Checa	ENROFLOXAN 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollo de engorde, terneros no rumiantes y cerdos
República Checa	Pharmagal spol. s.r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra República Eslovaca	ENROGAL 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Cerdos, terneros, pollos (de engorde), pavos

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
República Checa	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovenia	Enroxil 100 mg/ml, perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
República Checa	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona España	FLOXACIN 100 mg/ml, koncentrát pro přípravu perorálního roztoku pro kura domácího a krůty	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentrado para solución oral	Oral	Pollos y pavos
República Checa	Ceva Animal Health Slovakia, spol s.r.o., Račianska 77, 831 02 Bratislava, Slovak Republika	QUINOEX 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollo de engorde, pavo
República Checa	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona España	ROXACIN 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos de engorde
República Checa	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) España	SPECTRON 100 mg/ml roztok pro podání v pitné vodě pro kuřata a krůty	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución para añadir al agua de bebida	Oral	Pollos y pavos
República Checa	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona España	UNISOL 100 mg/ml perorální roztok pro podání v pitné vodě pro kuřata a krůt	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución para añadir al agua de bebida	Oral	Pollo (de engorde) y pavo
Dinamarca	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Alemania	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
Dinamarca	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Alemania	Baytril Vet	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Aves de corral, gallinas no ponedoras
Estonia	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Francia	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Estonia	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona España	Ganadexil Enrofloxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollo de engorde
Estonia	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdyskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polonia	Enrobioflox 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Ganado vacuno (terneros), cerdos, pollos (de engorde), gatos, perros
Estonia	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS, Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi, Harjumaa, Estonia	Interflox Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Aves de corral
Francia	Bayer Sante 220 Avenue de la Recherche 59120 Loos Francia	BAYTRIL 10 % solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos, pavos y conejos
Francia	Virbac 1ere Avenue 2065 M L I D 06516 Carros Cedex España	TENOTRYL 10 % solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
Francia	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona España	LANFLOX 100 MG/ML solution pour utilisation dans l'eau de boisson pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución para añadir al agua de bebida	Oral	Pollos y pavos
Francia	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona España	KARIFLOX 10 % solution buvable pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución para añadir al agua de bebida	Oral	Pollos y pavos
Francia	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Francia	QUINOFLOX 10% solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Francia	Sogeval 200 Avenue De Mayenne Zone Industrielle Des Touches 53000 Laval Francia	ENROVAL 10 % solution buvable pour volailles	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución para añadir al agua de bebida	Oral	Pollos (de engorde, de sustitución, reproductoras de pollos de engorde) y pavos
Francia	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) España	SPECTRON 100 MG/ML solution pour utilisation dans l'eau de boisson pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución para añadir al agua de bebida	Oral	Pollos y pavos
Francia	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona España	NYOFLOX 100 MG/ML solution pour administration dans l'eau de boisson pour poulets et lapins	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución para añadir al agua de bebida	Oral	Pollos (de engorde, de sustitución, reproductoras de pollos de engorde) y conejos

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
Alemania	Bayer Vital GmbH Kaiser-Wilhelm-Allee 51373 Leverkusen Alemania	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Alemania	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona España	Lanflox 100 mg/ml Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Alemania	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Alemania	Enrotron 100 mg/ml oral solution for chicken and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Alemania	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) España	Spectron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Alemania	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona España	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos (de engorde, animales parentales de pollos de engorde, pollitos), conejo
Alemania	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Países Bajos	Enro-Sleecol	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Alemania	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona España	Enro-K 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
Alemania	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona España	Unisol 100 mg/ml Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Alemania	bioptivet Tierarzneimittel GmbH & Co. Im Landwehrwinkel 22 59073 Hamm Alemania	Enrobioflox 100 mg/ml Lösung	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Alemania	bioptivet Tierarzneimittel GmbH & Co. Im Landwehrwinkel 22 59073 Hamm Alemania	Enroflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Grecia	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Alemania	BAYTRIL 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollo (de engorde) y pavo
Grecia	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Alemania	BAYTRIL 0,5	Enrofloxacin	5 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollo (de engorde) y pavo
Grecia	VIRBAC SA, 13e Rue LID BP 27 06511 Carros cedex Francia	FLOXATRIL	Enrofloxacin	100 mg/m	Solución oral	Oral	Pollo (de engorde) y pavo
Grecia	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) España	ENROFLOXACIN 10%	Enrofloxacin	100 mg/m	Solución oral	Oral	Pollo (de engorde) y pavo
Grecia	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona España	FLEXIN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollo (de engorde) y pavo

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
Grecia	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona España	LEVOFLOK	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollo (de engorde) y conejos
Grecia	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona España	AMIPLUS	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollo (de engorde) y conejos
Grecia	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) España	SPECTRON	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollo (de engorde) y pavo
Grecia	Laboratorios Maymo, S.A., Via Augusta 302, 08017 Barcelona España	QUIMIOCOLI	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollo de engorde
Hungría	Bayer Hungária Kft, Alkotás u. 50. 1123 Budapest Hungria	Baytril 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Hungría	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdyskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polonia	Enrobioflox 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Cerdos, ganado vacuno (terneros), pollos de engorde, perros, gatos
Hungría	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Hungria	Enrocin 10% oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentrado para solución oral	Oral	Pollos y pavos

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
Hungría	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona España	Enrovet 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos
Hungría	VMD Állatgyógyászati Kft. Közraktár u. 22/b. 1093 Budapest Hungria	Enroveto-20 belsőleges oldat	Enrofloxacin	200 mg/ml	Concentrado para solución oral	Oral	Pollos, cerdos y pavos
Hungría	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovenia	Enroxil 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Hungría	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona España	Floxacin 100 mg/ml koncentrátum belsőleges oldathoz házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentrado para solución oral	Oral	Pollos y pavos
Hungría	Dunavet-B Zrt. Dolgos u. 2., 1126 Budapest, Hungria	Ganadexil Enrofloxacin belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos de engorde
Hungría	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona España	Kariflox 10% belsőleges oldat házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Hungría	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona España	LANFLOX 100 mg/ml oldat ivóvízbe keveréshez házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
Hungría	TolnAgro Kft. Rákóczi u. 146. 7100 Szekszárd, Hungría	Neoflox 10% belsőleges oldat házityúk (brojler csirke) és házinyúl számára	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollo (de engorde) y conejos
Hungría	Novimed Kft., Kiss Ernő u. 3. P+P Kereskedőház 1046 Budapest, Hungría	Novicen Flox belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos
Hungría	CEVA-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest, Hungría	Quinoex 10 belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Hungría	CEVA-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest, Hungría	QUINOFLOX 100 mg/ml belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Hungría	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) España	Spectron 100 mg/ml belsőleges oldat csirkék és pulykák részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Hungría	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, España	Syvaquinol 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos de engorde
Irlanda	Bayer Limited, The Atrium, Blackthorn Road, Dublin 18 Irlanda	Baytril 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
Irlanda	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovenia	Enrox Oral Solution 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos (de engorde, reproductoras de pollos de engorde, de sustitución), pavos
Irlanda	Universal Farma, S.L., Gran Via Carlos III, 98-7a, 08028 Barcelona España	Lanflox 100 mg/ml Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Irlanda	Universal Farma, S.L., Gran Via Carlos III, 98-7a, 08028 Barcelona España	Unisol 10% Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Irlanda	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona España	ENRO-K 10% Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Irlanda	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona España	Kariflox 10% Oral Solution for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	10 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Irlanda	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) España	Floxamax Enrofloxacin 10% Concentrate for Oral	Enrofloxacin	10 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Irlanda	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) España	Spectron 100 mg/ml Solution for use in Drinking Water for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
Irlanda	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Países Bajos	Enro-Sleecol 100 mg/ml oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Irlanda	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Alemania	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Irlanda	HCS bvba, H. Kennisstraat 53, 2650 Edegem, Bélgica	Enrofloxacin HCS 100 mg/ml oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Italia	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) España	Spectron 100 mg/ml concentrate for oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Italia	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona España	Unisol 10% oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Italia	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Francia	Cevaflox 100 mg/ml oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Italia	DOX-AL Italia S.p.A. Largo Donegani 2 20121 Milano Italia	Floxadox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos, pavos, pintadas, patos, faisán, codornices, conejos
Italia	Virbac SA Rue 13eme Rue 06511 Carros Cedex, Francia	Floxatril	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
Italia	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona España	Quinoflox 100 mg/ml solution for use in drinking water, chicken and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos, conejos
Italia	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona España	Levoflok 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos, conejos
Italia	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona España	K-Flox oral solution for broilers and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos, conejos
Italia	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) España	Floxavex	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Italia	Bayer Viale Certosa 130 20156 Milano Italia	Baytril 10% O.L.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos, pavos, conejos
Letonia	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovenia	Enroxil	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Letonia	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) España	Spectron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución para añadir al agua de bebida	Oral	Pollos y pavos

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
Letonia	Vet Line SIA Mazā Rāmavas 2, Valdlauči, Ķekavas novads, Letonia	Interflox Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Letonia	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Francia	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Letonia	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona España	Roxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos
Letonia	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polonia	Enrobioflox 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Terneros, cerdos, perros, gatos, pollos (de engorde), palomas
Lituania	CENAVISA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) España	E-FLOX, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos de engorde
Lituania	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polonia	ENROBIOFLOX 10%, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos, ganado vacuno, cerdos, palomas, perros y gatos
Lituania	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Hungria	ENROCIN 10%, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
Lituania	PPHU "INEX" Partnership, ul. Bialostocka 12, 11-500 Giżycko Polonia	ENROFLOXAN 10%, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos, pavos, palomas, ganado vacuno, cerdos, perros y gatos
Lituania	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovenia	ENROXIL 100 mg/ml geriamasis tirpalas pauščiams	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Aves de corral
Lituania	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Francia	QUINOFLOX 100 mg/ml geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Lituania	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) España	SPECTRON 100 mg/ml tirpalas girdyti su geriamuoju vandeniu vištoms ir kalakutams	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Luxemburgo	Bayer Belgium J.E. Mommaertslaan 14 B-1831 Diegem (Machelen) Bélgica	Baytril 10% solution orale	Enrofloxacin	10 g/100ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Luxemburgo	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona España	Floxacin 100 mg/ml solution orale pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Luxemburgo	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovenia	Enroxil 100 mg/ml pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
Malta	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona España	Ganadexil Enrofloxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos de engorde
Malta	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, España	Syvaquinol 10% oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Aves de corral
Malta	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) España	Floxavex Oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Malta	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) España	Hipralona Enro-S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Malta	Aerden L V.M.D Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Bélgica	Enroveto-20	Enrofloxacin	200 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Malta	Romvac Co.S.A, 7 Soseaua Centurii, Voluntari, IF-077190 Rumanía	Enrofloxarom 10% solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Malta	Pharmagal spol. s r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra, Eslovaquia	Enrogal oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Países Bajos	Bayer B.V. Animal Health Division Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Países Bajos	Baytril 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
Países Bajos	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovenia	Enrox 100 mg/ml orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Países Bajos	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona España	Kariflox 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Países Bajos	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona España	Lanflox 100 mg/ml orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Países Bajos	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) España	Floxamax 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Países Bajos	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Alemania	Enrotron 100 mg/ml orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Polonia	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Okoniewscy "Vetos-Farma" Sp. z o.o., ul. Dzierżonowska 21, 58-260 Bielawa Polonia	Enrofloksacyna 10% płyn, enrofloksacyna 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Polonia	Biowet Puławy Sp. z o.o. ul. Arciucha 2, 24-100 Puławy Polonia	Enflocyna Sol, 50 mg/ml, roztwór doustny dla bydła, świń, psów, kur, indyków i gołębi	Enrofloxacin	50 mg/ml	Solución oral	Oral	Ganado vacuno, cerdo, perro, pollo, pavo y paloma

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
Polonia	Biofaktor Sp. z o.o., ul. Czysta 4, 96-100 Skierniewice, Polonia	Enrofloxan 10% roztwór, enrofloksacyna 100 mg/ml roztwór do podawania w wodzie do picia dla świń, kur i gołębi	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral para añadir al agua de bebida	Oral	Cerdo, pollo (de engorde y gallinas ponedoras) y paloma
Polonia	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona España	Roxacin 10% oral solution, enrofloksacyna 100 mg/ml, roztwór doustny dla kur	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollo
Polonia	Przedsiębiorstwo Wielobranżowe VET-AGRO Sp. z o.o., ul. Gliniana 32, 20-616 Lublin, Polonia	Enrocín 10% Oral, enrofloksacyna 100 mg/ml, roztwór doustny dla kur i gołębi	Enrofloxacin	10 g/100 ml	Solución oral	Oral	Pollo y paloma
Polonia	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. ul. Grójecka 6, 05-651 Drwalew, Polonia	ENROFLOKSACYNA 10%, enrofloksacyna 100 mg/ml roztwór doustny dla kur, indyków i gołębi	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollo, pavo y paloma
Polonia	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdyskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polonia	Enrobioflox 10%, 100 mg/ml, roztwór doustny dla kur, bydła, świń, psów, kotów i gołębi	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollo, ganado vacuno, cerdo, perro, gato y paloma
Polonia	Scan Vet Poland Sp. z o.o. Skierszowo, ul. Kiszowska 9, 62-200 Gniezno Polonia	Scanoflox 10% Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos (de engorde); palomas no destinadas al consumo humano

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
Polonia	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Francia	Quinoex-10, 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Polonia	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona España	Unisol 10% roztwór doustny do podania w wodzie do picia dla kurcząt i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Polonia	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona España	ENRO-K roztwór doustny	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Polonia	MEDIVET S.A., ul. Szkolna 17, 63-100 Śrem Polonia	MEDOXIL ORAL 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i królików	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y conejos
Polonia	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona España	Floxacin 100 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu doustnego dla kur i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentrado para solución oral	Oral	Pollos y pavos
Polonia	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) España	Spectron 100 mg/ml roztwór do podawania w wodzie do picia dla kurcząt i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución para añadir al agua de bebida	Oral	Pollos y pavos
Polonia	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona España	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución para añadir al agua de bebida	Oral	Pollo (de engorde, de sustitución, reproductoras de pollos de engorde), conejo

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
Polonia	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovenia	Enroxil 10% Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución para añadir al agua de bebida	Oral	Pollo
Portugal	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona España	Quinoflox 100 mg/ml solução para administração na água de bebida para frangos e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentrado para solución oral para añadir al agua de bebida	Oral	Pollos (de engorde, de sustitución, reproductoras de pollos de engorde) y conejos
Portugal	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona España	Levoflok 100 mg/ml solução oral para frangos de carne e coelhos (niflox)	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral para administrar en el agua de bebida	Oral	Pollo (de engorde) y conejos
Portugal	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona España	K-Flok 100 mg/ml solução oral para frangos de carne e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral para administrar en el agua de bebida	Oral	Pollo (de engorde) y conejos
Portugal	VETLIMA - Soc. distribuidora de produtos agro-pecuários, LDA Av. 5 de Outubro, 35-3º Esq. 1050-047 Lisboa Portugal	Vetaflox 100 mg/ml solução oral para frangos de engorda e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollo (de engorde) y conejos
Portugal	Prodivet-Zn, Nutrição e Comércio de Produtos Químicos, Farmacêuticos e Cosméticos, SA Av. Infante D. Henrique nº333 H 3º Piso Esc. 41 1800-282 Lisboa Portugal	Prodirox 100 mg/ml solução oral para frangos e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollo (de engorde) y conejos

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
Portugal	ESTEVE FARMA, LDA Av. Do Forte 3 - Edifício Suécia II, Piso 4A 2794-044 Carnaxide Portugal	ALSIR 100 mg/ml solução oral para frangos, galinhas e perus	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Portugal	Bayer Portugal S.A. Rua Quinta do Pinheiro 5 2794-003 Carnaxide Portugal	Baytril 10% sol. oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos
Portugal	Calier Portugal, S.A Centro Empresarial Sintra Estoril II, Ed. C, R. Pé do Mouro Estrada de Albarraque 2710-335 Sintra Portugal	Roxacin oral, enrofloxacin 100 g/l solução oral	Enrofloxacin	100 g/ 1L	Solución oral.	Oral	Pollos (de engorde)
Portugal	Representagro – Representações LDA Estrada da Lapa 1, 2665-540 Venda do Pinheiro, Portugal	COLMYC-P solução oral 10% para frangos de carne	Enrofloxacin	10 g/100ml	Solución oral	Oral	Pollos de engorde
Portugal	CENAVISA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) España	ACROLIN 10 solução oral para frangos de carne	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos de engorde
Portugal	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona España	Floxacin 100 mg/ml concentrado para solução oral, para frangos e perús	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentrado para solución oral	Oral	Pollos y pavos

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
Rumanía	INVESA C/ Esmeralda 19-21 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona España	Ganadexil Enrofloxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Aves de corral
Rumanía	S.C. Romvac Company S.A. Șos. Centurii, nr. 7, Voluntari Rumanía	Enrofloxarom 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Rumanía	S.C. CRIDA PHARM S.R.L. Str. Stadionului nr. 1, Oltenita Rumanía	Enroflox lich. 10%	Enrofloxacin	100 mg/g	Solución oral	Oral	Aves de corral y cerdos
Rumanía	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Alemania	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Rumanía	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona España	Enrovet 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Rumanía	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovenia	Enroxil 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Rumanía	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon España	Syvaquinol 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Aves de corral
Rumanía	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Hungria	Enrocin 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
Rumanía	Hipra Laboratorios Avda. La Selva, 135, 17170 Amer (Girona) España	Hipralona Enro S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Aves de corral (pollo)
Rumanía	S.C.MARAVET SRL 9 Europa, Baia Mare Rumanía	Anka-floxacin 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Rumanía	UNIVERSAL PHARMA Gran Via Carlos III 98-7a 08028-Barcelona España	Lanflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Rumanía	CEVA SANTE ANIMALE ZI Très le Bois - BP 372 22603 Loudeac Cedex Francia	Quinoex 10	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Aves de corral (pollos de engorde, gallinas reproductoras, pavos, pavos reproductores)
Rumanía	DELOS IMPEX' 96 SRL Str. Horia, Cloșca și Crișan, nr. 81, Otopeni, Jud. Ilfov, Rumanía	Enrodem 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Aves de corral, cerdos
Rumanía	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona España	Quinoflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Aves de corral, conejos
Rumanía	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polonia	Enrobioflox 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Aves de corral (pollos de engorde), ganado vacuno (terneros), cerdos

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
Rumanía	Pasteur - Filiala Filipești SRL Str. Principala nr. 944 Filipești de Padure, Jud. Prahova, Rumanía	Enrofloxacin 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Terneros, corderos, cabritos, cochinillos, aves de corral, perros, gatos
Rumanía	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona España	Floxacin 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Eslovaquia	Pharmagal spol. s r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra, Eslovaquia	Enrogal 100 mg/ml perorálny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral para añadir al agua de bebida	Oral	Cerdos, terneros, corderos, cabritos, aves de corral (pollo y pavo)
Eslovaquia	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovenia	Enroxil 10 % sol. ad us.vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral para añadir al agua de bebida	Oral	Pollos y pavos
Eslovaquia	Ceva Animal Health Slovakia, spol s r.o., Račianska 77, 831 02 Bratislava, Eslovaquia	Quinoex 100 mg/ml perorálny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Eslovaquia	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona España	Roxacin 100 mg/ml perorálny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollo
Eslovaquia	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) España	Spectron 100 mg/ml roytok na použitie v pitnej vode pre kurčatá a morkz	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución para añadir al agua de bebida	Oral	Pollos y pavos

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
Eslovaquia	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona España	Unisol 100 mg/ml perorálny roztok na použitie v pitnej vode pre kurčatá a morky	Enrofloxacin	100 mg	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Eslovenia	Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13 Ljubljana Eslovenia	BAYTRIL 10 % peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Eslovenia	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovenia	ENROX 100 mg/ml peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Eslovenia	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovenia	ENROXIL 100 mg/ml peroralna raztopina za perutnino	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Eslovenia	GENERA SI d.o.o., Dunajska 51, 1000 Ljubljana Eslovenia	VETOFLOK 10% peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Eslovenia	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Francia	QUINOFLOX 100 mg/ml peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
España	Laboratorios Ovejero, S.A. Ctra León - Vilecha nº 30, 24192 León España	QUINOVET F	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral para administrar en el agua de bebida	Oral	Pollos y pavos
España	Labiana Life Sciences, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial 08228 Tarrassa España	KIN-O-FLOX	Enrofloxacin	100 g/l	Solución oral	Oral	Aves de corral (pollos de engorde)

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
España	MEVET S.A.U. Polígono Industrial El Segre, P. 410. 25191 Lérida España	ENROVALL ORAL	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral para administrar en el agua de bebida	Oral	Pollos (de engorde)
España	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona España	ROXACIN SOLUCION ORAL	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral para administrar en el agua de bebida	Oral	Pollos (de engorde)
España	Laboratorio JAER. C/Barcelona 411. 08620 Sant Vicenc del Horts, Barcelona España	SORANOX	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral para administrar en el agua de bebida	Oral	Pollos y pavos
España	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona España	ENROVET 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
España	POLICHEM, S.A. Ctra Reus- Cambrils, Km 3. 43206 Reus. Tarragona España	POLISTAR	Enrofloxacin	100 g/l	Solución oral para administrar en el agua de bebida	Oral	Pollos (de engorde)
España	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona España	FENUTIN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral para administrar en el agua de bebida	Oral	Pollos (de engorde)
España	CHEMO IBÉRICA, S.A. Gran Vía Carlos III 98 - 7a, 08028 Barcelona España	ENROFLOXACINO CHEMO 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral para administrar en el agua de bebida	Oral	Pollos (de engorde)

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
España	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades, 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona España	CONFLOX 100 mg/ml solucion oral para pollos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral para administrar en el agua de bebida	Oral	Pollos (de engorde)
España	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona España	Ganadexil enrofloxacin solucion oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral para administrar en el agua de bebida	Oral	Pollo (de engorde) y conejos
España	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona España	K-FLOX 100 mg/ml solucion oral para pollos y conejos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral para administrar en el agua de bebida	Oral	Pollo (de engorde) y conejos
España	Universal Farma, S.L., Gran Via Carlos III 98 - 7a, 08028 Barcelona España	Enrofloxacin Universal 100 mg/ml solucion oral para pollos y conejos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral para administrar en el agua de bebida	Oral	Pollo (de engorde) y conejos
España	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) España	FLOXAVEX 100 mg/ml concentrado para solucion oral pollos y pavos	Enrofloxacin	10 % w/v	Concentrado para solución oral	Oral	Pollos y pavos
España	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona España	FLOXACIN 100 mg/ml concentrado para solucion oral pollos y pavos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentrado para solución oral	Oral	Pollos y pavos

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
España	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona España	AQUAFLOX 100 mg/ml solucion para administracion en agua de bebida	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución para añadir al agua de bebida.	Oral	Pollos (de engorde, de sustitución, reproductoras de pollos de engorde) y conejos
España	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, España	SYVAQUINOL 10% oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Aves de corral (pollos de engorde)
España	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) España	COLMYC-C	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral para administrar en el agua de bebida	Oral	Aves de corral (pollos de engorde y pavos cebados), conejos
España	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) España	HIPRALONA ENRO- S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral para administrar en el agua de bebida	Oral	Aves de corral (pollos de engorde y pavos cebados), conejos
España	Laboratorios Maymo, S.A., Via Augusta 302, 08017 Barcelona España	QUIMIOCOLI	Enrofloxacin	10 g/100 ml	Solución oral	Oral	Aves de corral (pollos de engorde)
España	LABORATORIOS E INDUSTRIAS IVEN, S.A. C/Luis I 56 28031 Madrid España	FLOXACIVEN	Enrofloxacin	10 g/100ml	Solución oral	Oral	Aves de corral (pollos de engorde)
España	LABORATORIOS DR ESTEVE Avda. Madre de Déu de Montserrat 221 08041 Barcelona España	ALSIR 10% solucion oral	Enrofloxacin	10 g/100 ml	Solución oral	Oral	Aves de corral (pollos de engorde, de sustitución, reproductoras de pollos de engorde y pavos)

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
España	CENAVISA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) España	FLOXICEN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Aves de corral (pollos de engorde)
España	Laboratorios Serra Pamies, S.A. Crta de Castellvell, 24 43206 Reus (Tarragona) España	E-FLOX solucio n oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral para administrar en el agua de bebida	Oral	Aves de corral (pollos de engorde)
España	CEVA SALUD ANIMAL, Carabela La Niña 12, 5ª 08017 Barcelona España	QUINOEX-10	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Aves de corral (pollos de engorde y reproductoras de pollos de engorde)
Suecia	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Alemania	Baytril vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución para añadir al agua	Oral	Aves de corral
Suecia	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Alemania	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Reino Unido	Bayer plc Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury RG14 1JA Berkshire Reino Unido	Baytril 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Reino Unido	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovenia	Enroxil 100 mg/ml Oral Solution for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos
Reino Unido	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona España	Lanflox 100 mg/ml Solution for Use in Drinking Water for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Especies de destino
Reino Unido	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona España	Quinoflox 100 mg/ml Solution for Use in Drinking Water, Chicken and Rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos Conejos
Reino Unido	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona España	Unisol 100 mg/ml Oral Solution for use in Drinking Water for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solución oral	Oral	Pollos y pavos

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los Resúmenes de Características del Producto, etiquetados y prospectos

Resumen general de la evaluación científica de todos los medicamentos veterinarios que contienen enrofloxacino para administrar en el agua de bebida para pollos y/o pavos (ver Anexo I)

1. Introducción

El enrofloxacino es un agente quimioterapéutico sintético, perteneciente a la clase de los derivados de los ácidos carboxílicos de la fluoroquinolona. Ejerce actividad antibacteriana contra un amplio espectro de bacterias gram negativas y gram positivas. Su actividad bactericida inhibe la DNA-girasa bacteriana. El enrofloxacino está destinado únicamente al uso veterinario. Las fluoroquinolonas están reconocidas como antibióticos de importancia crítica en veterinaria para el tratamiento de la colibacilosis, la septicemia y las enfermedades respiratorias crónicas en aves de corral.

Los medicamentos veterinarios se presentan en forma de soluciones orales que contienen 50 mg, 100 mg o 200 mg de enrofloxacino por ml para uso en el agua de beber. Todos los medicamentos se administran a una dosis de 10 mg de enrofloxacino por kg de peso vivo (peso corporal).

Consiguientemente a un procedimiento de arbitraje (EMEA/V/A/067), de conformidad con el artículo 34 de la Directiva 2001/82/CE, se armonizó toda la información disponibles sobre el producto correspondiente al medicamento «pionero» «Baytril 10 % solución oral» y denominaciones asociadas en virtud de una decisión de la Comisión de 8 de octubre de 2012¹.

Durante el procedimiento de arbitraje efectuado conforme al artículo 34 para Baytril 10 % solución oral y denominaciones asociadas, se puso de manifiesto que algunas de las indicaciones de uso en las especies de destino pollos y pavos no eran coherentes con los principios de uso responsable de los antibióticos veterinarios y, por ello, estas indicaciones fueron eliminadas de la información sobre el producto armonizada. Además, el CVMP concluyó que los datos son insuficientes para optimizar la pauta de administración para el tratamiento de *Escherichia coli* en pollos y/o pavos.

El Reino Unido también ha observado que los tiempos de espera para las soluciones orales que contienen enrofloxacino varían entre los Estados miembros: de 3 a 15 días para los pollos y de 3 a 13 días para los pavos. Por tanto, el 18 de octubre de 2012, el Reino Unido presentó a la Agencia Europea de Medicamentos una notificación de procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 35 de la Directiva 2001/82/CE para todos los medicamentos veterinarios que contienen enrofloxacino suministrable en el agua de bebida para pollos y/o pavos. Se solicitó al Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) que analizara las indicaciones, las pautas de administración y los tiempos de espera para pollos y pavos con el fin de garantizar la seguridad del consumidor, el tratamiento eficaz de pollos y pavos y de reducir el riesgo de aparición de resistencia al enrofloxacino.

2. Discusión

Eficacia

Pollos

Mycoplasma spp

Se presentaron once referencias bibliográficas, dos de las cuales de fecha posterior a 2000, en apoyo de la indicación para *Mycoplasma spp*. La mayoría de los estudios utilizó una inoculación experimental de *M. gallisepticum*. Estas referencias han demostrado que la dosis de 10 mg/kg de peso corporal de

¹http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Baytril_10/vet_referral_000065.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170

enrofloxacino era eficaz en la reducción de la mortalidad y la morbilidad y que conseguía reducir el número de cepas de patógenos reaisladas durante un periodo de hasta 4 semanas después de la inoculación. Un estudio demostró también que la administración continuada del medicamento a 10 mg/kg de peso corporal era más eficaz que la administración pulsátil de la misma dosis. La publicación más reciente (Reinhardt et al 2005)² demuestra que, incluso en el tratamiento con enrofloxacino a 10 mg/kg de peso corporal, no se erradicaba el patógeno *M. gallisepticum*, y que se reactivaba durante un período de hasta 3 meses después de la inoculación inicial, cuando las aves se sometían a estrés.

En condiciones de campo, el *Mycoplasma* forma parte por lo general de una infección mixta, por lo que puede resultar difícil demostrar la eficacia para esta indicación en dicho marco. Una vez infectadas, las aves pueden seguir siendo portadoras y, si bien los antibióticos pueden aliviar los signos clínicos y las lesiones, no erradican la infección. El objetivo de los programas de control es erradicar la infección de los animales reproductores.

Las especies de *Mycoplasma* raramente se incluyen en los programas de farmacovigilancia o control y es difícil hallar pruebas de resistencia extendida en la UE o de falta de eficacia de la dosis en el tratamiento de la micoplasmosis. Se presentaron dos referencias bibliográficas en las que se demostraba que, en 1993, la concentración inhibitoria mínima (CIM) de enrofloxacino de cepas de *M. gallisepticum* era de 0,0125-0,1 µg/ml y para *M. synoviae* era de 0,0125-0,8 µg/ml, y en 1997, la CIM para cepas aisladas de *M. gallisepticum* era de 0,025-1,0 µg/ml y para *M. synoviae* era de 0,05-0,5 µg/ml. Basándose en el valor crítico de resistencia del Clinic Laboratory and Standards Institute (CLSI) de ≥ 2 µg/ml, en uno de los informes se demostró que el intervalo superior de las CIM de *M. synoviae* había aumentado ulteriormente hasta 2/4 µg/ml en 2008 en los Países Bajos, donde se observó una resistencia del 11,7 %. Aunque no es posible comparar directamente los métodos, hay indicios de una disminución de la susceptibilidad en el transcurso del tiempo. Ha de tomarse en cuenta que los niveles notificados de enrofloxacino en los pulmones de los pollos han sido uniformemente equivalentes a 0,88 µg/g después de dosis de enrofloxacino de 10 mg/kg de peso corporal. Esta cifra indicaría que en el tejido pulmonar no se alcanzan los niveles eficaces adecuados contra especies de *Mycoplasma* cuya CIM es de ≥ 1 µg/ml.

Si bien los estudios clínicos por separado presentan ciertas carencias, se han presentado datos suficientes que corroboran las indicaciones para *M. synoviae* y *M. gallisepticum* en pollos. Los datos no justifican de manera definitiva la intensidad de la dosis propuesta contra las especies de *Mycoplasma* mencionadas. Pese a contar con pruebas de que están desarrollándose resistencias en *Mycoplasma*, estos microorganismos raramente han sido incluidos en los programas de farmacovigilancia y es difícil localizar pruebas de resistencia extendida en la UE o de falta de eficacia de la dosis. Por tanto, y con el fin de poner de manifiesto el riesgo, en la sección 4.5 de los Resúmenes de Características del Producto (RCP) se debe añadir la advertencia de que se han identificado resistencias en *M. synoviae* en la UE. Además, se debe insertar otra advertencia en el apartado 4.4 de los RCP, para informar de que el tratamiento de las infecciones por *Mycoplasma* podría no erradicar el microorganismo.

A. paragallinarum

Se presentaron dos estudios en apoyo de la indicación para *A. paragallinarum*, uno que ha utilizado una infección experimental y el otro un estudio de campo. Las dosis inferiores a 8,3 mg/kg de peso corporal resultaron altamente eficaces y el estudio de las CIM indicó que *A. paragallinarum* es muy sensible al enrofloxacino. Aunque ambos estudios fueron realizados hace aproximadamente 25 años, hay datos suficientes que avalan la indicación para *A. paragallinarum* a la dosis propuesta. Las terapias

² Reinhardt A.K., Gautier-Bouchardon A.V., Gicquel-Bruneau M., Kobisch M., and Kempf I. (2005) Persistence of *Mycoplasma gallisepticum* in chickens after treatment with enrofloxacin without development of resistance. *Vet. Microbiol.* 106: 129-372.

alternativas incluyen amoxicilina, eritromicina, tetraciclinas y sulfonamidas, aunque se ha constatado resistencia, posiblemente transmitida por plásmidos, a los aminoglucósidos y los macrólidos en Asia. Por tanto, está justificado disponer de un tratamiento de segunda línea.

P. multocida

Se presentó un estudio de campo en apoyo de la indicación para *P. multocida* en el que se ha utilizado una dosis de inclusión de 50 ppm. Se presentaron pruebas de sensibilidad con cepas aisladas de terceros países que demostraron que, durante los últimos 10 años, se está produciendo un aumento gradual de la CIM y de la resistencia. El único estudio realizado en la UE corroboró estas conclusiones, aunque la CIM₉₀ seguía siendo baja (0,03 µg/ml, intervalo: 0,008 - 2 µg/ml) (Wallman et al, 2007)³. Teniendo en cuenta todos los datos, está justificada la indicación para el tratamiento de *P. multocida* en pollos y pavos a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal durante 3-5 días. Los tratamientos alternativos incluyen amoxicilina, tetraciclinas, macrólidos y sulfonamidas. En un artículo de Sellyei *et al.*, 2009⁴, se informó de que, aunque las cepas aisladas de *P. multocida* son sensibles a los antibióticos de uso más extendido, se detectó una notable resistencia a las sulfonamidas, a las tetraciclinas, a las quinolonas de primera generación y a los aminoglucósidos. Además, *P. multocida* provoca una enfermedad aguda, grave y muy contagiosa en las aves de corral, por lo que está justificado contar con un tratamiento de segunda línea disponible para este patógeno.

E. coli

Se presentaron numerosos estudios y referencias bibliográficas en apoyo de la indicación para *E. coli*. Todos los estudios, excepto cuatro, se llevaron a cabo con una infección experimental por *E. coli*. Los estudios se realizaron en la mayor parte entre 1985 y 1998 y no demostraron concluyentemente una eficacia óptima con una dosis de 10 mg/kg de peso corporal. La CIM de la cepa inoculada era de 0,06 µg/ml, en el momento en que se indicó. Las dosis de hasta 35,4 mg/kg en los pollos jóvenes de engorde demostraron una reducción óptima de la mortalidad y una reducción de la tasa de cepas reaisladas de *E. coli*. Los estudios de campo realizados entre 1997 y 1998 demostraron que la dosis de inclusión de 50 ppm reducía los signos clínicos pero no erradicaba el patógeno. Otro estudio de campo efectuado en la UE demostró que las dosis de hasta 20,6 mg/kg de peso corporal también controlaban los signos pero no erradicaban el patógeno. Los estudios de campo tienen más de 20 años y los datos que incluyen son escasos. En otro estudio se demostró que una dosis de 12,52 mg/kg de peso corporal administrada durante 3 días controlaba los signos de la enfermedad pero no erradicaba el patógeno.

En dos estudios realizados en 1997 y 2002 se demostró que cuando se infectaba a las aves con *E. coli* de sensibilidad reducida, con CIM = 0,5 µg/ml, disminuía la eficacia de 10 mg/kg de enrofloxacin: los signos clínicos se controlaban de manera menos eficaz y, en un estudio, la mortalidad fue de aproximadamente el 43 %.

En otro estudio de 2010, una infección experimental por *E. coli* no desarrolló resistencia a partir de *E. coli* multirresistente previamente inoculado. El estudio sí demostró que una cepa de *E. coli* adquirió resistencia a partir de la flora comensal del pollo.

Las fluoroquinolonas están reconocidas como antibióticos de importancia crítica en el ámbito veterinario para el tratamiento de la colibacilosis, la septicemia y las enfermedades respiratorias crónicas en aves de corral, con pocas alternativas eficaces; por lo tanto, debe mantenerse la indicación. Sin embargo, a partir de los datos presentados no es posible determinar una dosis óptima para el tratamiento de la infección por *E. coli* en pollos.

³ Wallmann J., Schröer U., Kaspar H. (2007) Quantitative resistance level (MIC) of bacterial pathogen (Escherchia coli, Pasteurella multocida, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella sp., Staphylococcus aureus) isolated from chickens and turkeys: National resistance monitoring by the BVL 2004/2005

⁴ Sellyei B Varga Z Szentesi-Samu K Kaszanyitzky E Magyar T (2009) Antimicrobial susceptibility of Pasteurella multocida isolated from swine and poultry Acta Vet Hung 57 (3): 357-67

Pavos

Se presentaron tres referencias bibliográficas para justificar que la farmacocinética del enrofloxacino en pavos es muy similar a la de los pollos. Aun siendo escasos, los datos demuestran que los niveles de C_{max} en pulmón y plasma son similares, mientras que el AUC es mayor en pavos.

Mycoplasma spp.

Se presentaron dos estudios experimentales y un estudio de campo en apoyo a la indicación para especies de *Mycoplasma* en pavos. Estos estudios se realizaron hace al menos 25 años. El estudio de campo replicó la situación habitual: una infección mixta que incluía especies de *Mycoplasma*. Los estudios demostraron que una dosis de 10 mg/kg de peso corporal durante 5 días controlaba los signos clínicos en condiciones de campo pero que solo reducía la tasa de cepas reaisladas; sin embargo, en las infecciones experimentales graves, las dosis de 35 y 66 mg/kg de peso corporal redujeron la mortalidad y la gravedad de los signos patológicos.

Hay datos adecuados que avalan la indicación para *Mycoplasma spp.* en pavos, basándose en el hecho de que se considera una especie menor y que es posible efectuar extrapolaciones de los datos relativos a los pollos.

P. multocida

Se presentaron cuatro estudios experimentales que emplearon diversas dosis en apoyo a la indicación para *P. multocida* en pavos. Las dosis comprendidas entre 1,5 mg/kg de peso corporal y 13,02 mg/kg de peso corporal controlaron con éxito la mortalidad y la morbilidad. Teniendo en cuenta los datos en su conjunto, se puede aceptar la indicación para el tratamiento de *P. multocida* en pavos a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal durante 3-5 días.

E. coli

Se presentaron dos estudios experimentales y dos estudios de campo en apoyo de la indicación para *E. coli*. Los estudios de campo eran antiguos y los métodos y la presentación de los resultados deficientes, por lo no puede considerarse que las conclusiones avalen la dosis. En el estudio de laboratorio más reciente (2007) en el que se simularon las condiciones de campo, se administró enrofloxacino a los pavos a 10 mg/kg de peso corporal durante 5 días, pero aún no se había investigado la tasa de cepas reaisladas. Esta dosis mantuvo bajo control los signos de la enfermedad. En el estudio experimental de 2009 (que utilizó una cepa sensible de *E. coli*) se demostró que una dosis diaria de 10 mg/kg de peso corporal durante 5 días era más eficaz en el control de la enfermedad y la reducción de las cepas de *E. coli* reaisladas que la dosis total (50 mg/kg de peso corporal) administrada durante un periodo de 20 horas cuando se detectó *E. coli* en la tráquea 4 días después del inicio del tratamiento.

Aunque los datos proporcionados no son suficientes para determinar concluyentemente la pauta de administración, teniendo en cuenta el hecho de que la colibacilosis es una enfermedad muy frecuente en los pavos y la importancia de las fluoroquinolonas en su tratamiento, se acuerda mantener la indicación y la pauta de administración en los RCP de los productos afectados.

Resistencia a los antibióticos en los patógenos diana

En Europa, son varios los antibióticos autorizados para el tratamiento de la colibacilosis en pollos y pavos (apramicina, clortetraciclina, colistina, difloxacino, doxiciclina y sulfadiazina + trimetoprim), pero la multirresistencia generalizada de *E. coli* patógeno ha llevado al uso extendido del enrofloxacino. Por lo general, la resistencia a las fluoroquinolonas surge espontáneamente a causa de las mutaciones puntuales que provocan sustituciones de aminoácidos dentro de las subunidades *gyrA*, *gyrB*, *parC* o

parE de la topoisomerasa, por la expresión reducida de las porinas de la membrana externa o por hiperexpresión de las bombas de eflujo de multirresistencia.

Se aportaron datos de las CIM sobre enrofloxacin frente a patógenos específicos (*E. coli*, *P. multocida*, *M. gallisepticum*, *M. synoviae*), aislados de infecciones de las vías respiratorias o de septicemia en aves de corral. Los datos presentados demuestran que las CIM de *E. coli* han aumentado durante los últimos 20 años y que la pauta de administración aprobada podría no ser la óptima.

Las tasas de resistencia de *E. coli* en pollos y pavos son bajas según el estudio de Wallman 2007, en el que se empleó un valor crítico clínico de ≥ 2 mg/l y se determinó una resistencia de hasta el 4,6 % en las cepas de 2004-2005. Sin embargo, según el informe de EFSA/ECDC (2012)⁵ la resistencia al ciprofloxacino en cepas de *E. coli* indicadoras aisladas a partir de pollos se describe como moderada a alta, con una tasa del 47 %. Debe tenerse en cuenta que esta tasa de resistencia se basa en valores de corte epidemiológicos para cepas no patogénicas. El estudio de Jong et al.⁶, 2012, cita datos del estudio EASSA obtenidos en países de la UE. La resistencia clínica de *E. coli* al ciprofloxacino en pollos fue del 1,9 % en 1999-2000 y aumentó durante 2002-2003 hasta alcanzar el 5,9 % en 2005-2006. El estudio indica que los altos valores recabados en 2005-2006 se debían al elevado nivel de resistencia en España (24 %), que no se incluyó en los informes de 1999-2000. En este artículo, la resistencia clínica se evaluó en relación con el valor crítico del CLSI para ciprofloxacino de ≥ 4 mg/l. Las tasas de disminución de la sensibilidad de *E. coli* al ciprofloxacino (basadas en un valor límite epidemiológico de 0,06 mg/l) fueron del 19,3 % en 1999-2000 y del 33,5 % en 2005-2006.

Se aportaron datos sobre la sensibilidad de las cepas de *E. coli* aisladas, principalmente de Alemania en el ámbito del programa de control de la resistencia GermVet 2008⁷ y 2009⁸ y Germap 2010⁹ durante el periodo 2004-2009. Las cepas provenían de casos de infecciones de las vías respiratorias o de septicemia en aves de corral. Se empleó el valor límite del CLSI de ≥ 2 mg/l. En total, considerando aproximadamente 2000 cepas aisladas a partir de pollos de engorde, pavos y ponedoras, se observó que el intervalo de CIM global era de 0,015- ≥ 32 μ g/ml, con hasta un 8,7 % de resistencia. La CIM₉₀ determinada fue de 0,5 μ g/ml en la mayoría de las referencias bibliográficas.

En un reciente italiano estudio, Russo *et al.* (2012)¹⁰ encontraron que el 30,34 % de 89 cepas de APEC (*E. coli* patógeno aviar) aisladas de pavos se clasificaba como resistente a enrofloxacin y el 40,45 % como de resistencia intermedia con un valor límite de 2 μ g/ml.

El enrofloxacin se asocia a una acción bactericida dependiente de la concentración y, por tanto, los coeficientes de AUC_{0-24h}/CIM y C_{max}/CIM se consideran indicadores de la eficacia. Se ha planteado la

⁵ European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control; The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2010. EFSA Journal 2012; 10(3):2598 [233 pp.] doi: 10.2903/j.efsa.2012.2598. Available online at www.efsa.europa.eu/efsajournal

⁶ de Jong A, Stephan B, Silley P. (2012). Fluoroquinolone resistance in *E. coli* and *Salmonella* from healthy livestock and poultry in the EU. Journal of Applied Microbiology, 112: 239-245.

⁷ GermVet (2008) Kaspar H., Römer A., Steinacker U., Mankertz J., Gowik P., Dombrowski S., Banspach N.; Berichte zur Resistenzmonitoringstudie 2008, Resistenzsituation bei klinisch wichtigen tierpathogenen Bakterien Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). ISBN 978-3-0348-0422-6 http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/09_Untersuchungen/Archiv_berichte_Resistenzmonitoring/Bericht_Resistenzmonitoring_2008.pdf?__blob=publicationFile&v=3

⁸ GermVet (2009) Kaspar H., Römer A., Steinacker U., Mankertz J., Gowik P., Dombrowski S., Banspach N.; Berichte zur Resistenzmonitoringstudie 2009, Resistenzsituation bei klinisch wichtigen tierpathogenen Bakterien Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). ISBN 978-3-0348-0504-9. http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/09_Untersuchungen/Bericht_Resistenzmonitoring_2009.pdf?__blob=publicationFile&v=2

⁹ GERMAP (2010) Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). ISBN 978-3-00-031622-7. http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/08_PresseInfothek/Germap_2010.pdf?__blob=publicationFile&v=2

¹⁰ Russo, E., Lucatello, L., Giovanardi, D., Cagnardi, P., Ortali, G., Di Leva, V., Montesissa, C. (2012). Approved medication of water with enrofloxacin to treat turkey colibacillosis: Assessment of efficacy using a PK/PD approach. Vet Microbiol, 161, 206-212.

hipótesis de que los coeficientes de AUC_{0-24h}/CIM y de $C_{max}/CIM > 100$ y > 8 , respectivamente, son factores predictivos del resultado clínico para las fluoroquinolonas.

Cuando se administró enrofloxacino de forma continuada en el agua de bebida (sobre la base de una dosis diaria de 10 mg/kg de peso corporal), las concentraciones en plasma en estado de equilibrio (C_{ee}) fueron de $0,33 \pm 0,04$ µg/ml en pavos y de $0,56 \pm 0,13$ µg/ml en pollos. Dada la variabilidad interindividual relativa a los valores de C_{ee} y el hecho de que varios estudios citaban valores de CIM_{90} para enrofloxacino frente a *E. coli* de 0,5-1 µg/ml, aparentemente no todos los animales alcanzaban concentraciones plasmáticas superiores a la CIM frente al conjunto de las cepas.

Se presentó un exhaustivo análisis de farmacocinética/farmacodinámica, que demostró que, cuando el enrofloxacino se administra como dosis oral única de 10 mg/kg de peso corporal contra una cepa de *E. coli* menos sensible con CIM de 0,5 µg/ml, el AUC/CIM era de 28,8 en pollos y de 32,2 en pavos. Cuando se consideran los niveles en pulmón en la zona de infección de 0,84 µg/g de enrofloxacino, frente al mismo patógeno, la C_{max}/CIM es muy inferior al valor clínicamente predictivo de 8.

En un estudio de Haritova *et al.* (2011)¹¹ se demostró que, cuando se trataban los pollos infectados de *E. coli* O78/H12 (CIM 0,01 µg/ml) con 10 mg/kg de peso corporal o 50 mg/kg de peso corporal de enrofloxacino durante 3 días, ambas dosis controlaban los signos clínicos, pero en el grupo de 50 mg/kg de peso corporal se podía reaislar el patógeno del bazo hasta 25 días después de la infección, mientras que en el grupo de 10 mg/kg de peso corporal se reaisló de los pulmones, el hígado, el corazón y el bazo. En un estudio previo, se determinó una concentración bactericida mínima (CBM) de 0,06 µg/ml y concentraciones de prevención de mutantes (CPM) de 4 µg/ml para esta cepa patogénica O78/H12. Se apreció una amplia ventana para la selección de mutantes de entre 0,06 y 4 µg/ml, lo que confirma que no era posible erradicar la cepa patogénica después del tratamiento ni con una dosis elevada de enrofloxacino.

Además de las ventanas de selección de mutantes, el enrofloxacino posee otras características que también favorecen la selección de cepas resistentes. Por ejemplo, el hecho de que, en cualquier momento dado, aproximadamente el 25-35 % del enrofloxacino se metabolice a ciprofloxacino, lo que provoca concentraciones subterapéuticas de ciprofloxacino, que posiblemente causen la selección de cepas resistentes, así como resistencia cruzada.

En un reciente estudio de Russo *et al.* (2012) se emplearon técnicas modernas de medición de los niveles plasmáticos después de la administración pulsátil de 10 mg/kg de peso corporal de enrofloxacino en el agua de beber administrada a pavos. Se determinó que la C_{max} era aproximadamente de 0,67 µg/ml en las aves sanas y de 0,54 µg/ml en las aves enfermas infectadas por APEC, y el AUC_{0-24} de 7,4 mg/h/l en las aves sanas y de 7,7 mg/h/l en las aves enfermas. Los valores de CIM_{50} y CIM_{90} de las cepas de *E. coli* fueron de 1 y 32 mg/l, respectivamente, lo que supone que los parámetros de C_{max}/CIM y AUC/CIM eran considerablemente inferiores a los valores críticos para las fluoroquinolonas.

El método de administración de los antibióticos a través del agua de bebida aumenta la presión de selección de resistencias debido a la variabilidad de la dosis ingerida y, por tanto, de la farmacocinética entre la población. Para recomendar una pauta de administración, es necesario estudiar la variabilidad de la población y el impacto de la enfermedad sobre los parámetros farmacocinéticos. La respuesta clínica también se ve afectada por la variabilidad farmacodinámica (respuesta del huésped, distribución en la población de los valores de CIM para el patógeno diana). Toutain, 2006¹², recomienda que la pauta de administración óptima para los antibióticos sea una «pauta de administración para la

¹¹ Haritova, A., V. Urumova, M. Lutckanov, V. Petrov, and L. Lashev. 2011. Pharmacokinetic-pharmacodynamic indices of enrofloxacin in Escherichia coli O78/H12 infected chickens. *Food and Chemical Toxicology* 49:1530-1536

¹² Population PK and PK/PD investigations and Monte Carlo simulations for a rational dose regimen. Toutain PL. *J Vet Pharmacol Ther.* 2006 (29) Suppl 1, 19-21.

población» con el objetivo de garantizar la exposición adecuada de la mayoría (90 %) de los animales de una población dada y limitar, en lo posible, la exposición insuficiente de algunos animales al fármaco y con ello también el riesgo de manifestación de resistencias.

Además, recientemente se han desarrollado conceptos de farmacocinética/farmacodinámica que utilizan la hipótesis de la ventana de selección de mutantes para planificar pautas de administración capaces de limitar la aparición de microorganismos resistentes (Drlica & Zhao, 2007)¹³.

Por tanto, se propone desarrollar una nueva pauta de administración que tenga en cuenta la evolución del perfil de sensibilidad de *E. coli* desde que se concede la primera autorización del enrofloxacino en aves de corral y los nuevos conceptos de farmacocinética/farmacodinámica con el objetivo de limitar el desarrollo de resistencias en los patógenos diana.

Resistencia a los antibióticos en bacterias transmitidas por los alimentos

El metabolito activo del enrofloxacino, el ciprofloxacino, está catalogado como antibiótico de importancia crítica para su empleo en la medicina humana.

Se presentó una exhaustiva revisión de los datos relativos a la resistencia en *E. coli*, *Salmonella* spp. y *Campylobacter* spp. (bacterias que suscitan preocupación para la salud humana) en aves de corral de los Estados miembros de la UE aislados durante 2002-2009.

E. coli

Los datos recopilados de programas de vigilancia en la UE demostraron que los niveles de resistencia de *E. coli* al enrofloxacino oscilaban entre el 0 y el 47 % dependiendo del Estado miembro de la UE en el que se hubieran obtenido las cepas. El descenso de la sensibilidad oscilaba entre aproximadamente el 10 y el 50 %. Según el informe resumido de la EFSA de 2010¹⁴, el nivel de resistencia (definido por valores de corte epidemiológicos) al ciprofloxacino de las cepas indicadoras de *E. coli* (comensales) de pollos de engorde era del 29 %.

En un reciente estudio desarrollado en Italia, Russo *et al.* (2012) encontraron que el 30,34 % de 89 cepas de APEC (*E. coli* patógeno aviar) de pavos se clasificaban como resistentes al enrofloxacino y el 40,45 % como de resistencia intermedia con un valor límite de 2 µg/ml. Aunque por lo general se considera que APEC no es patógeno en el hombre, hay indicios de que algunas cepas pueden constituir un riesgo zoonótico.

Desde el punto de vista de la salud pública, la principal preocupación con respecto a *E. coli* es la posible transferencia de genes de resistencia de *E. coli* comensal en aves de corral a cepas bacterianas potencialmente patógenas en el hombre. La cuestión de *E. coli* está cambiando con las pruebas sobre la presencia de *E. coli* (CTX-M1) aviar productor de BLEE en productos cárnicos procesados y con la mayor prevalencia de infecciones por CTX-M1 productor de BLEE en los seres humanos. Actualmente se desconoce si el uso de enrofloxacino está asociado a la selección y propagación de CTX-M1, pero las *E. coli* productoras de BLEE también pueden ser resistentes a las fluoroquinolonas.

Salmonella spp.

Los datos presentados demuestran que los programas de control de *Salmonella* aplicados durante los últimos 20 años han reducido la prevalencia de la *Salmonella* no tifoidea en las aves de corral. En las cepas aisladas no se encontró resistencia al ciprofloxacino, pero sí se ha detectado una disminución de la sensibilidad (11,3-49,4%) durante años, basándose en el valor crítico de ≥ 4 µg/ml y en una CIM de las cepas no silvestres de $\geq 0,12$ µg/ml. De acuerdo con el informe de síntesis de la EFSA

¹³ Drlica, K., and X. Zhao. 2007. Mutant selection window hypothesis updated. *Clinical Infectious Diseases* 44: 681-688.

¹⁴ European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control: The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2010. *EFSA Journal* 2012; 10(3):2598 [233 pp.] doi: 10.2903/j.efsa.2012.2598. Available online at www.efsa.europa.eu/efsajournal

correspondiente a 2010, el 24 % de las cepas de especies de *Salmonella* en granjas de aves reproductoras, gallinas ponedoras y de engorde eran resistentes (según la definición de los valores de corte epidemiológicos) al ciprofloxacino. El dictamen científico conjunto de ECDC/EFSA/EMA¹⁵ identificó resistencia a las fluoroquinolonas en *Salmonella* de gran interés para la salud pública porque el ciprofloxacino es el antibiótico de referencia para el tratamiento de las salmonelosis graves o invasivas en los seres humanos. En octubre de 2012, después de un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 34 para Baytril 10 % solución oral (EMA/V/A/067) se eliminó del RCP la indicación para el tratamiento de las salmonelosis, por la falta de datos que avalaran la pauta de administración, especialmente en lo relativo a la erradicación de la infección y teniendo en cuenta la legislación de la UE sobre los programas nacionales para el control de la salmonelosis en aves de corral, y que indican que no se deben usar antibióticos salvo en circunstancias excepcionales (Reglamento CE 1177/2006). Por consiguiente, la conclusión es que se debe eliminar *Salmonella* como patógeno diana también de los RCP de todos los productos afectados por este procedimiento de arbitraje.

Campylobacter

Según el informe de síntesis de la EFSA de 2010, el nivel de resistencia (definido por los valores de corte epidemiológicos) al ciprofloxacino en las cepas indicadoras de *Campylobacter jejuni* aisladas a partir de pollos de engorde era del 47 %, si bien varía entre los Estados miembros.

En una revisión de Luangtongkum et al. (2009)¹⁶, se indicó que también se había observado un aumento constante de la resistencia a las fluoroquinolonas entre las cepas de *Campylobacter* de muchos Estados miembros de la UE y el 17-99 % de las cepas aisladas de *Campylobacter* en seres humanos y en animales de esta región eran resistentes a las fluoroquinolonas, siendo España el país con niveles más elevados de resistencia.

En esta revisión se afirma que muchos estudios han demostrado el rápido desarrollo de mutantes resistentes a las fluoroquinolonas en pollos infectados originariamente con *C. jejuni* sensibles a las fluoroquinolonas pero tratados con enrofloxacin. La población de mutantes sigue manteniéndose incluso después de haber eliminado la presión de selección, ya que la resistencia a las fluoroquinolonas mediada por mutaciones en *gyrA* se puede mantener de forma estable en *Campylobacter* y le confiere mayor aptitud. Se ha discutido mucho sobre si la infección por *Campylobacter* resistentes a las quinolonas está asociada a consecuencias adversas para la salud humana. En el estudio de Evans et al. (2009)¹⁷ se llegó a la conclusión de que en el Reino Unido, las personas infectadas por *Campylobacter* resistentes a las fluoroquinolonas no sufrían enfermedades más graves que las infectadas por *Campylobacter* sensibles, incluso si se tiene en cuenta el uso de antibióticos; pero los autores no indicaron si hubo subgrupos específicos vulnerables afectados.

¹⁵ Joint Opinion on antimicrobial resistance focused on zoonotic infections. EFSA Journal 2009; 7(11):1372. - <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/1372.pdf>

¹⁶ Luangtongkum T, Jeon B, Han J, Plummer P, Logue CM, Zhang Q (2009) Antibiotic resistance in *Campylobacter*: emergence, transmission and persistence. *Future Microbiol Mar*; 4(2): 189-200

¹⁷ Evans MR, Northey G, Sarvotham TS, Rigby CJ, Hopkins AL, Thomas DR (2009) Short-term and medium-term clinical outcomes of quinolone-resistant *Campylobacter* infection. *Clinical Infectious Diseases* 48, 1500-1506.

¹⁵ Smith KE Besser JM Hedberg CW Leano FT Bender JB Wicklund JH Johnson BP Moore KA Osterholm MT and the investigation team (1999) Quinolone resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota 1992-1998. *The New England Journal of Medicine* 340 (20) 1525-32

¹⁶ Nelson JM Smith KE Vugia DJ Rabatsky-Her T Segler SD Kassenborg HD Zansky SM Joyce K Marano N Hoekstra RM Angulo FJ Prolonged diarrhea due to ciprofloxacin-resistant *Campylobacter* infection (2004) *J Infect Dis* 190 (6) 1150

¹⁷ Engberg J Neimann J Moller Nielsen E Moller Aarestrup F Fussing V Quinolone resistant *Campylobacter* infections: Risk factors and clinical consequences (2004) *Emerg Infect dis* 10 (6) 1056-1063

En un comunicado público (2007)¹⁸ el CVMP analizó la repercusión sobre la salud humana de las infecciones bacterianas que se transmiten por los alimentos resistentes a las fluoroquinolonas debido al uso de fluoroquinolonas en los animales productores de alimentos en la UE. Las recomendaciones se trasladaron a la Estrategia del CVMP de 2011-2015 y se trataron en el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 35 llevado a cabo anteriormente para todos los medicamentos veterinarios que contienen quinolonas y/o fluoroquinolonas como principios activos para especies productoras de alimentos (EMEA/V/A/049)¹⁹ y en el actual procedimiento de arbitraje.

Seguridad en la especie de destino

Los datos sobre tolerancia de 2009 demuestran que a dosis de 300 y 600 mg de enrofloxacin/kg de peso corporal administradas una vez o durante 5 días a pollos de engorde de 21 días de edad produjeron diarrea y conductas anormales como renuencia a moverse, menor actividad motora y alteración de la coordinación del movimiento. No se observaron signos anómalos en la palpación de las articulaciones examinadas ni en la superficie del cartílago articular. La evaluación histopatológica cuantitativa no reveló cambios importantes en los cartílagos articulares examinados de las aves tratadas con dosis de hasta 100 mg/kg de peso corporal/día. Se observaron anomalías dependientes de la dosis en el índice total de lesiones en la cabeza femoral, en los cóndilos femorales y en los cóndilos tibiales en aves a las que se administraron ≥ 50 mg/kg de peso corporal/día durante 5 días, pero un margen de al menos cinco veces la dosis recomendada resultaba seguro.

Otro estudio de los mismos autores determinó que el tratamiento con una dosis terapéutica de enrofloxacin durante un periodo prolongado (hasta 35 días) a pollos de engorde de 21 días de edad no provocó artropatías en pollos en fase de crecimiento ni toxicidad por efecto de la acumulación.

Estos datos aportan información sobre las posibles consecuencias de los cambios en la pauta de administración para la seguridad en las especies de destino.

Tiempos de espera

Se presentaron datos, tanto publicados como privados, para componer una imagen de la eliminación de los residuos de los tejidos comestibles provenientes de pollos y pavos tratados con medicamentos veterinarios de administración oral que contienen enrofloxacin a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal/día durante 5 días consecutivos. En ambas especies, la calidad y el resultado de los datos disponibles varían.

Muchos de los estudios presentados no eran conformes a las actuales directrices porque algunos TAC presentaron solo el resumen de los datos de que disponen y no entregaron datos sobre los métodos analíticos empleados, ni sobre la validación metodológica, ni para demostrar la estabilidad de los analitos en las distintas matrices durante el almacenamiento entre la toma de muestras y el análisis ni durante el procesamiento de las muestras. Estas omisiones se añaden a las incertidumbres que también suscita la variabilidad de los resultados en los estudios presentados. Sin embargo, otros TAC sí facilitaron estos datos y, por ello, los estudios que presentaron estas empresas constituyen una información fiable en la que poder basar la conclusión sobre la duración de los tiempos de espera para la carne.

Aunque los estudios presentados no se consideran de fiabilidad semejante, el CVMP intentó realizar un análisis estadístico «agrupado» de todos los datos de todos los estudios presentados, pero descubrió

¹⁸ CVMP Public statement on the use of (fluoro)quinolones in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (2007) (EMEA/CVMP/SAGAM/184651/2005) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/10/WC500005152.pdf

¹⁸ Helms M Simonsen J Olsen KEP Molbak K (2005) Adverse health events associated with antimicrobial drug resistance in *Campylobacter* species: a registry- based cohort study *J Infect Dis* 191 (9) 1570

¹⁹ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Quinolones_containing_medicinal_products/vet_referral_000039.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170

que no se podía aplicar este método porque los parámetros estadísticos (definidos por las pruebas de Bartlett, Shapiro-Wilk y ANOVA (falta de ajuste)) demostraron una desviación significativa con respecto a la distribución normal ($p < 0,01$), es decir, los datos no mostraban ni una distribución normal ni homogeneidad de la varianza. Los datos eran demasiado variables para analizarlos de este modo, porque los estudios no eran lo bastante similares y no era posible tomar en cuenta la influencia de algunos aspectos del diseño del estudio a la hora de interpretar las observaciones. Entre estos aspectos cabe citar:

- Raza de las aves empleadas en el estudio; desarrollo más rápido o más lento; distintos metabolismos.
- El tamaño y el peso de las aves utilizadas en los estudios presentaba considerables variaciones y no se correlacionaban con la duración calculada del tiempo de espera de cada estudio.
- El método de administración: algunos estudios usaron la administración mediante sonda (que mejora la exactitud de la dosis, pero también (posiblemente) afecta al perfil metabólico de la sustancia, ya que esta dosis tiene el efecto de una dosis embolada y no de una dosis continua); pero algunos estudios utilizaron la administración en agua de bebida, como se especifica en los RCP (que podría dar resultados más variables porque algunas aves beben más agua medicada que otras, pero se aproxima más a la situación «de campo»).
- En algunos casos, pero no en todos, se han empleado factores de corrección basados en la exactitud determinada del método analítico.
- La mayoría de los estudios presentados no eran conformes a las pautas actuales, omitían los datos en bruto, de validación de método analítico y de estabilidad durante el almacenamiento.

El CVMP también analizó la posibilidad de que existieran diferencias importantes en la formulación de los productos que explicaran esta variabilidad en el metabolismo y la eliminación por posibles diferencias en la biodisponibilidad; sin embargo, las formulaciones de todos los productos afectados son bastante similares y contienen excipientes análogos. Todos los medicamentos son soluciones acuosas y contienen agentes de solubilización, como el hidróxido potásico o el ácido acético, un conservante como el alcohol bencílico y se diluyen hasta el volumen deseado con agua; por tanto, no hay indicios de que las diferencias en la formulación puedan explicar la variabilidad observada entre los estudios presentados.

Debido a la variabilidad de los datos, las estimaciones del tiempo de espera oscilan entre 4 y 8 días para los pollos y entre 4 y 13 días para los pavos, dependiendo de cada estudio. El Comité dictaminó que debían establecerse los tiempos de espera más conservadores basándose en los estudios mejor realizados y descritos, es decir, 7 días para pollos y 13 días para pavos. Los datos de la bibliografía científica también apoyan tiempos de espera más largos. Esta propuesta garantizaría la seguridad de los consumidores de carne y vísceras provenientes de pollos y pavos tratados con los medicamentos veterinarios que contienen enrofloxacino para administración mediante el agua de bebida a pollos y pavos a la dosis recomendada de 10 mg/kg de peso corporal/día durante 5 días consecutivos.

3. Evaluación de los riesgos y los beneficios

Se han aportado datos adecuados para avalar las indicaciones para *M. gallisepticum*, *M. synoviae*, *A. paragallinarium*, *P. multocida* y *E. coli* en pollos y *M. gallisepticum*, *M. synoviae*, *P. multocida* y *E. coli* en pavos.

La indicación para el tratamiento de las salmonelosis se debe eliminar del RCP por la falta de datos que apoyen la pauta de administración, especialmente en lo relativo a la erradicación de la infección y conforme a la legislación de la UE sobre los programas nacionales para el control de la salmonelosis en

aves de corral, que indican que no se deben usar antibióticos salvo en circunstancias excepcionales (Reglamento CE 1177/2006).

Se ha determinado el riesgo de que la dosis sea insuficiente contra los patógenos diana, en particular *E. coli*, tanto en pollos como en pavos. Se ha demostrado que tanto las CIM como la resistencia están aumentando dentro de la UE. Se considera que la actual pauta de administración para infecciones por *E. coli* no está optimizada en términos de eficacia ni de limitación del desarrollo de resistencia en este patógeno diana. Por tanto, para tener en cuenta la evolución de los perfiles de sensibilidad de *E. coli* desde la primera autorización de enrofloxacino en aves de corral y los nuevos conceptos de farmacocinética/farmacodinámica, es necesario realizar un análisis de la farmacocinética/farmacodinámica de las poblaciones a fin de optimizar la pauta de administración.

Los tiempos de espera se deben fijar en 7 días para pollos y 13 días para pavos a fin de garantizar la seguridad del consumidor a la dosis recomendada de 10 mg/kg de peso corporal/día durante 5 días consecutivos.

La relación riesgo/beneficio global para los medicamentos veterinarios que contienen enrofloxacino para administrar en el agua de bebida para pollos y/o pavos (ver Anexo I) se considera favorable supeditada a los cambios recomendados en la información sobre el producto (ver Anexo III) y, dada la necesidad de obtener más datos para abordar de forma integral los problemas de salud pública que han dado lugar a este procedimiento de arbitraje, supeditada a la imposición de condiciones que afectan a las autorizaciones de comercialización (ver Anexo IV).

La evaluación de los datos generados para cumplir estas condiciones debe acometerla el CVMP en aras a mantener la armonización alcanzada en la UE con este procedimiento de arbitraje, así como debido a la importancia que reviste para la UE en su conjunto conseguir una pauta de administración óptima para este tipo de productos. La conclusión del CVMP sobre la relación riesgo/beneficio será revisada de acuerdo con las disposiciones incluidas en estas condiciones.

Motivos para la modificación de los Resúmenes de las Características de los Productos, fichas técnicas y prospectos

Considerando que:

- basándose en los datos disponibles, el CVMP consideró que se deben mantener las indicaciones para *M. gallisepticum*, *M. synoviae*, *A. paragallinarium*, *P. multocida* y *E. coli* en pollos y *M. gallisepticum*, *M. synoviae*, *P. multocida* y *E. coli* en pavos;
- debido a la falta de datos que avalen una pauta de administración, especialmente para la erradicación de la infección, y conforme a la legislación de la UE sobre los programas de control nacional contra la salmonelosis en aves de corral que indica que no se deben emplear antibióticos excepto en circunstancias excepcionales (Reglamento CE 1177/2006), el CVMP estimó que la indicación para el tratamiento de la salmonelosis se debe eliminar de los RCP;
- basándose en los datos disponibles, el CVMP consideró que la actual pauta de administración para infecciones por *E. coli* no está optimizada en términos de eficacia ni de limitación del desarrollo de resistencia en este patógeno diana;
- el CVMP estimó que, para tener en cuenta la evolución de los perfiles de sensibilidad de *E. coli* desde la primera autorización del enrofloxacino en aves de corral, y los nuevos conceptos de farmacocinética/farmacodinámica, se debe optimizar la pauta de administración para maximizar la eficacia y limitar la posible aparición de resistencias en los patógenos diana;

- basándose en los datos disponibles sobre la eliminación de residuos en pollos y pavos, el CVMP consideró seguros los tiempos de espera de 7 días para la carne y las vísceras de pollo y de 13 días para la carne y las vísceras de pavo;
- el CVMP consideró favorable la relación riesgo/beneficio global de los medicamentos veterinarios que contienen enrofloxacino para administrar en el agua de bebida para pollos y/o pavos (ver Anexo I), sujeta a las modificaciones de la información sobre el producto y las condiciones de las autorizaciones de comercialización;

el CVMP ha recomendado modificar las autorizaciones de comercialización de los medicamentos veterinarios que contienen enrofloxacino para administrar en el agua de bebida para pollos y/o pavos (ver Anexo I del dictamen) para modificar los Resúmenes de Características del Producto, las etiquetas y los prospectos como se describe en el Anexo III.

Las condiciones de las autorizaciones de comercialización se describen en el Anexo IV.

Anexo III

Modificaciones de las secciones pertinentes de los Resúmenes de Características del Producto, de los etiquetados y de los prospectos

Resumen de las Características del Producto

Añadir, a todos los medicamentos y borrar el texto actual:

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Tratamiento de infecciones provocadas por las siguientes bacterias sensibles al enrofloxacino:

Pollos

Mycoplasma gallisepticum,
Mycoplasma synoviae,
Avibacterium paragallinarum,
Pasteurella multocida,
Escherichia coli.

Pavos

Mycoplasma gallisepticum,
Mycoplasma synoviae,
Pasteurella multocida,
Escherichia coli.

Añadir, a todos los medicamentos:

4.3 Contraindicaciones

No usar como profilaxis.

No usar cuando se conozca la presencia de resistencia/ resistencia cruzada a las (fluoro)quinolonas en las aves de destino del tratamiento.

.....

Añadir, a todos los medicamentos:

4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

.....

Es posible que el tratamiento de las infecciones por *Mycoplasma spp.* no erradique el microorganismo.

Añadir, a todos los medicamentos:

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

Desde la primera autorización del enrofloxacino para su uso en aves de corral, se ha producido una reducción generalizada de la sensibilidad de *E. coli* a las fluoroquinolonas y se han desarrollado microorganismos resistentes. También se ha notificado resistencia en *Mycoplasma synoviae* en la UE.

Añadir, a todos los medicamentos y borrar el texto actual:

4.9 Posología y vía de administración

Pollos y pavos

10 mg de enrofloxacino/kg de peso vivo al día durante de 3 a 5 días consecutivos.

Tratamiento durante de 3 a 5 días consecutivos; durante 5 días consecutivos en infecciones mixtas y en formas progresivas crónicas. Si no se consigue mejoría clínica en 2 ó 3 días, se debe considerar instaurar un tratamiento antibiótico alternativo basado en el antibiograma.

Modificar cuando proceda:

4.11 Tiempo(s) de espera

Pollos: Carne y vísceras: 7 días.

Pavos: Carne y vísceras: 13 días.

No autorizado para uso en aves de producción de huevos para consumo humano.

No administrar a las aves ponedoras de sustitución en los 14 días previos a comenzar la producción.

[Añadir, a todos los medicamentos y modificar cuando proceda](#)

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos quinolónicos y quinoxalínicos, fluoroquinolonas.

Código ATCvet: QJ01MA90.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Espectro antibacteriano

El enrofloxacin es activo contra muchas bacterias gram negativas, contra bacterias gram positivas y contra *Mycoplasma* spp.

In vitro se ha demostrado sensibilidad en cepas de (i) especies gramnegativas como *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* y *Avibacterium (Haemophilus) paragallinarum* y (ii) *Mycoplasma gallisepticum* y *Mycoplasma synoviae*. (Ver sección 4.5)

Tipos y mecanismos de resistencia.

Se ha notificado que la resistencia a las fluoroquinolonas se produce por cinco causas, (i) mutaciones puntuales en los genes que codifican la DNA girasa y/o la topoisomerasa IV que provocan alteraciones de las enzimas respectivas, (ii) alteraciones de la permeabilidad a los fármacos en las bacterias gramnegativas, (iii) mecanismos de eflujo, (iv) resistencia mediada por plásmidos y (v) proteínas protectoras de la girasa. Todos los mecanismos provocan una menor sensibilidad de las bacterias a las fluoroquinolonas. Es frecuente la resistencia cruzada dentro de la clase de antibióticos de las fluoroquinolonas.

Etiquetado:

[Modificar cuando proceda:](#)

8. TIEMPO DE ESPERA

Pollos: Carne y vísceras: 7 días.

Pavos: Carne y vísceras: 13 días.

No autorizado para uso en aves de producción de huevos para consumo humano.

No administrar a las aves ponedoras de sustitución en los 14 días previos a comenzar la producción.

Prospecto:

Añadir, a todos los medicamentos y borrar el texto actual:

4. INDICACIONES

Tratamiento de infecciones provocadas por las siguientes bacterias sensibles al enrofloxacino:

Pollos

Mycoplasma gallisepticum,
Mycoplasma synoviae,
Avibacterium paragallinarum,
Pasteurella multocida,
Escherichia coli.

Pavos

Mycoplasma gallisepticum,
Mycoplasma synoviae,
Pasteurella multocida,
Escherichia coli.

Añadir, a todos los medicamentos:

5. CONTRAINDICACIONES

No usar como profilaxis.

No usar cuando se conozca la presencia de resistencia/ resistencia cruzada a las (fluoro)quinolonas en las aves de destino del tratamiento.

.....

Añadir, a todos los medicamentos y borrar el texto actual:

8. POSOLOGÍA PARA CADA ESPECIE, MODO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Pollos y pavos

10 mg de enrofloxacino/kg de peso vivo al día durante de 3 a 5 días consecutivos.

Tratamiento durante de 3 a 5 días consecutivos; durante 5 días consecutivos en infecciones mixtas y en formas progresivas crónicas. Si no se consigue mejoría clínica en 2 ó 3 días, se debe considerar instaurar un tratamiento antibiótico alternativo basado en el antibiograma.

Modificar cuando proceda:

10. TIEMPO DE ESPERA

Pollos: Carne y vísceras: 7 días.

Pavos: Carne y vísceras: 13 días.

No autorizado para uso en aves de producción de huevos para consumo humano.

No administrar a las aves ponedoras de sustitución en los 14 días previos a comenzar la producción.

Añadir, a todos los medicamentos:

12. ADVERTENCIAS ESPECIALES

Desde la primera autorización del enrofloxacino para su uso en aves de corral, se ha producido una reducción generalizada de la sensibilidad de *E. coli* a las fluoroquinolonas y se han desarrollado microorganismos resistentes. También se ha notificado resistencia en *Mycoplasma synoviae* en la UE.

.....

Anexo IV

Condiciones de las autorizaciones de comercialización

Todos los titulares de autorizaciones de comercialización deben cumplir las siguientes condiciones (ver Anexo I):

- Teniendo en cuenta el descenso en los perfiles de sensibilidad de *E. coli* observados en la farmacovigilancia de la UE desde la primera autorización del enrofloxacino en aves de corral, se debe elaborar una pauta de administración basada en los nuevos estudios que incluya la actual sensibilidad de *E. coli* y los nuevos conceptos FC/FD con objeto de limitar el desarrollo de resistencia en los patógenos diana.

A este respecto, los pavos se consideran una especie menor.

- Los titulares de autorizaciones de comercialización también deben aportar justificación científica de que esta nueva pauta de administración será eficaz para el tratamiento de los patógenos diana que permanecen incluidos en el RCP.
- Cuando se modifique la pauta de administración para pollos y/o pavos, se establecerán tiempos de espera adecuados, de acuerdo con las directrices actuales; también se deberá presentar una evaluación del riesgo medioambiental revisada y además se deben investigar los posibles efectos para la seguridad de los usuarios y para las especies de destino. Si el tiempo de espera para pavos se extrapola de los estudios de residuos en pollos, se debe añadir un factor de seguridad adicional a fin de tener en cuenta los datos de los estudios previos sobre residuos que demostraron que la eliminación del enrofloxacino es más lenta en pavos que en pollos.
- Se debe presentar una nueva relación riesgo/beneficio global de los medicamentos para el tratamiento de enfermedades respiratorias en pollos y pavos.

Los datos mencionados se deberán presentar ante el CVMP para su evaluación en un plazo no superior a 3 años después de la decisión de la Comisión sobre este procedimiento de arbitraje.